



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 50 994 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 D 451/10
C 07 D 451/02
A 61 K 31/216

⑳ Aktenzeichen: 100 50 994.0
㉑ Anmeldetag: 14. 10. 2000
㉒ Offenlegungstag: 18. 4. 2002

DE 100 50 994 A 1

㉑ **Anmelder:**
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

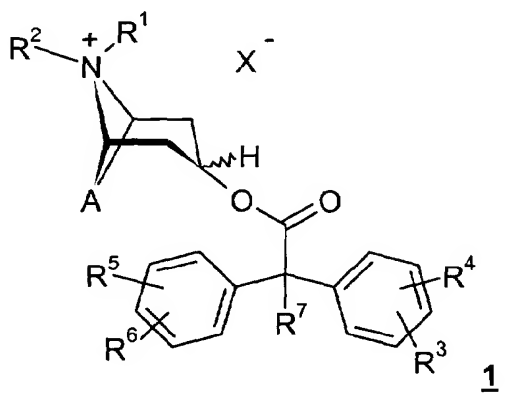
㉒ **Erfinder:**
Meissner, Helmut, 55218 Ingelheim, DE;
Morschhäuser, Gerd, 55218 Ingelheim, DE; Pieper,
Helmut, Dr., 88400 Biberach, DE; Pohl, Gerald, Dr.,
88400 Biberach, DE; Reichl, Richard, Dr., 55435
Gau-Algesheim, DE; Speck, Georg, Dr., 55218
Ingelheim, DE; Banholzer, Rolf, Dr., 70597 Stuttgart,
DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:
SCHULTZ, Otto, Erich, KRAUSE, W.: Zum Problem
des
Wirkungszentrums bei Tropylestern. In:
Pharmazeutische Zeitung, Nr. 40, 117, 5. Okt. 1972,
S. 1455, 1456;
Chemical Abstracts:
1963, Ref. 5665 g-h;
1964, Ref. 9361 f-g;
STN-Recherche:
RN 85770-83-8;
RN 41055-56-5;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Neue als Arzneimittel einsetzbare Anticholinergika sowie Verfahren zu deren Herstellung

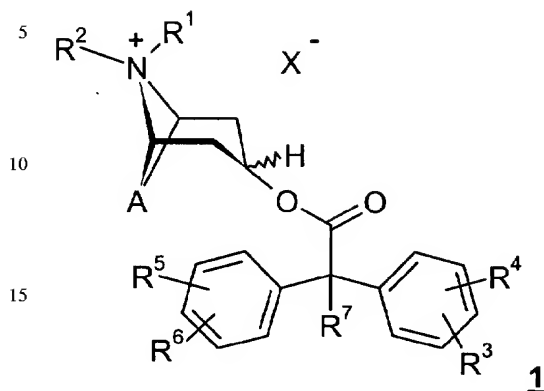
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel 1



worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

DE 100 50 994 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anticholinergika der allgemeinen Formel 1



20 worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷, die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

25 [0002] Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

30 [0003] Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

35 [0004] Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

40 [0005] Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

45 [0006] Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

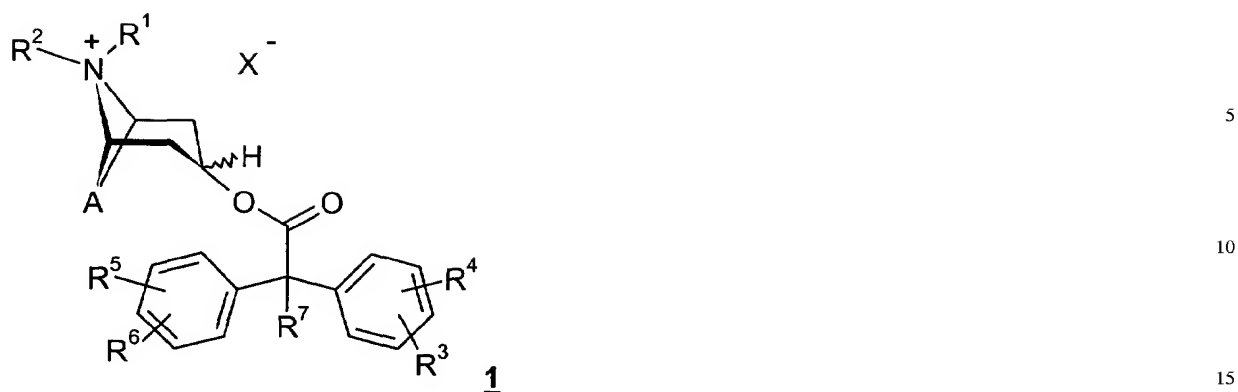
50 [0007] Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Anticholinergika bereitzustellen, die aufgrund ihres Wirkungsprofils die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels erlauben. Es ist ferner Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die durch einen relativ raschen Wirkungseintritt gekennzeichnet sind. Es ist des weiteren Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die nach raschem Wirkungseintritt über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Ferner ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, deren Wirkdauer einen Zeitraum von etwa einem Tag bei therapeutisch sinnvoll einsetzbaren Dosierungen nicht wesentlich überschreitet. Schließlich ist es Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die ein Wirkungsprofil aufweisen, welches eine gute Steuerbarkeit des therapeutischen Effekts (das heißt volle therapeutische Wirkung ohne Nebenwirkung durch Kumulation der Substanz im Organismus) gewährleistet.

60

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

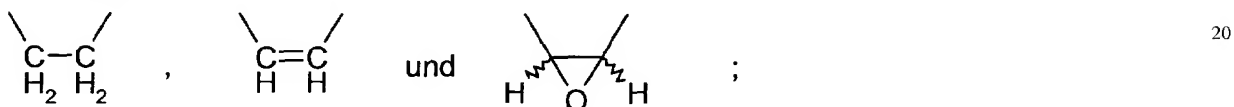
[0008] Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden, in denen der Rest R⁷ nicht Hydroxy bedeutet.

65 [0009] Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion,

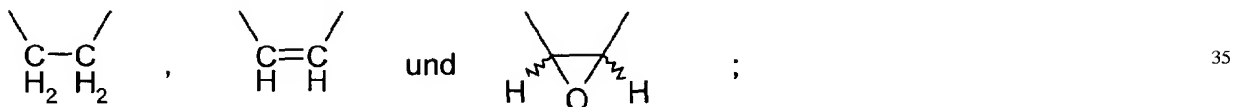
R¹ und R² C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy-Halogen, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen bedeuten.

[0010] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid,

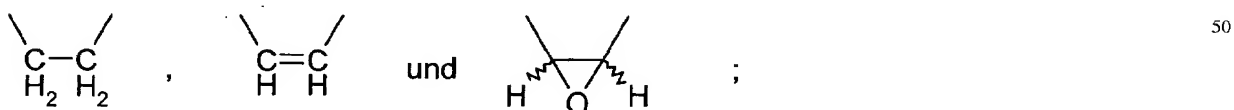
R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten.

[0011] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

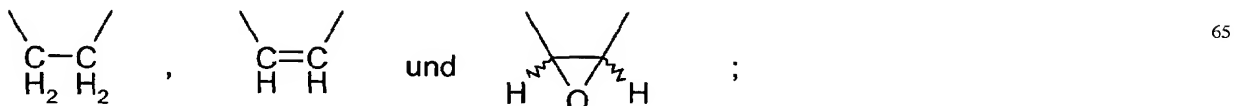
R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF₃, oder Fluor bedeuten.

[0012] Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



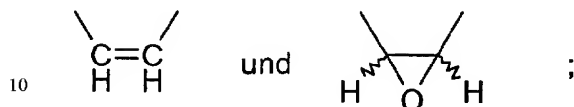
X⁻ Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten.

- 5 **[0013]** Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ Bromid;

R¹ und R² gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

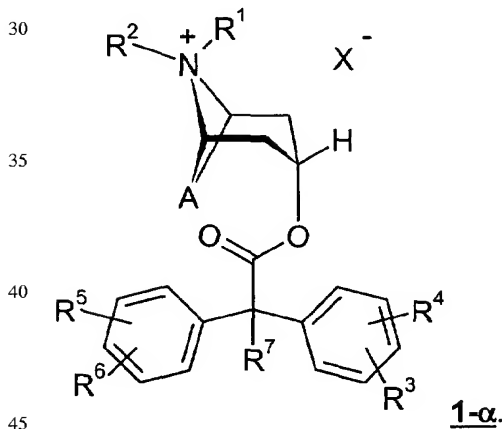
- 15 R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

[0014] Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

- 20 **[0015]** In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-R⁷"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und R⁴ und R⁶ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die selbe Bedeutung aufweisen.

[0016] Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen der Ester-substituent am Stickstoff-bicyclus α -konfiguriert ist. Diese Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 1- α



[0017] Die nachfolgenden Verbindungen sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung:

- 50
 - 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid;
 - 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid;
 - 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester-Methobromid.

- [0018]** Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec-Butyl und tert.-Butyl etc.

- [0019]** Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

- [0020]** Als Alkyl-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Halogen substituiert sind. Dementsprechend werden als Alkyl-OH-Gruppen, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Hydroxy substituiert sind.

[0021] Als Alkylalkoxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Me-

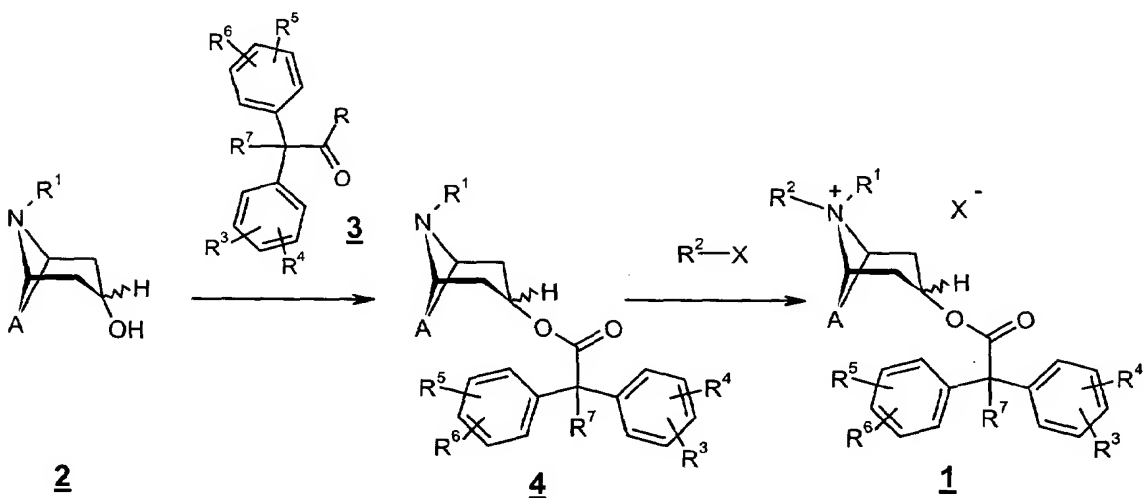
thyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-, Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder auch Butyl- werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl- und Butyl- alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl- n-Propyl- und iso-Propyl-, Butyl- umfaßt iso-Butyl-, sec. Butyl- und tert.-Butyl- etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyl- auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder auch Butyl- gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

[0022] Als Alkyl-alkoxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkoxygruppe substituiert sind.

[0023] Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogengruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF₃ steht für Trifluoracetat.

[0024] Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

[0025] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1). Die Carbonsäurederivate der Formel 3 sind im Stand der Technik bekannt oder können nach im Stand der Technik bekannten Syntheseverfahren erhalten werden. Sind lediglich geeignet substituierte Carbonsäuren im Stand der Technik bekannt, können die Verbindungen der Formel 3 auch direkt aus diesen durch Säure- oder Basen-katalysierte Veresterung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Halogenierung mit den entsprechenden Halogenierungsreagentien erhalten werden.



Schema 1

[0026] Ausgehend von den Verbindungen der Formel 2 gelingt der Zugang zu den Estern der allgemeinen Formel 4 durch Umsetzung mit den Carbonsäurederivaten der Formel 3, in denen R beispielsweise für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder -alkoxyrest steht. Im Falle von R gleich C₁-C₄-Alkyl- oder -alkoxy kann diese Umsetzung beispielsweise in einer Natriumschmelze bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei ca. 50–150°C, besonders bevorzugt bei etwa 90–100°C bei niedrigem Druck, bevorzugt bei unter 500 mbar, besonders bevorzugt bei unter 75 mbar durchgeführt werden. Alternativ dazu können statt der Derivate 3, in denen R C₁-C₄-Alkyl- oder -alkoxy bedeutet, auch die entsprechenden Säurechloride (R gleich Cl) eingesetzt werden.

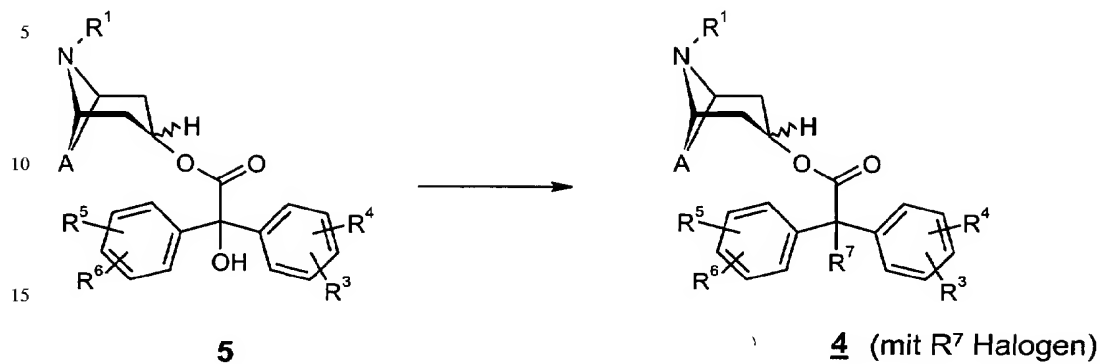
[0027] Die so erhaltenen Verbindungen der Formel 4 lassen sich durch Umsetzung mit den Verbindungen R²-X, in denen R² und X die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, in die Zielverbindungen der Formel 1 überführen. Auch die Durchführung dieses Syntheseschritts kann in Analogie zu den in der WO 92/16528 offenbarten Syntheseebenen erfolgen.

[0028] Alternativ zu der in Schema 1 dargestellten Vorgehensweise zur Synthese der Verbindungen der Formel 4 lassen sich die Derivate 4, in denen der Stickstoffbicyclus ein Scopin-Derivat darstellt, durch Oxidation von Verbindungen der Formel 4 erhalten, in denen der Stickstoffbicyclus ein Tropenyl-Rest ist. Hierzu kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

[0029] Die Verbindung 4, in der A für -CH=CH- steht, wird in einem polaren organischen Lösemittel, bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid und Dimethylformamid, bevorzugt Dimethylformamid suspendiert und anschließend erwärmt auf eine Temperatur von ca. 30–90°C, vorzugsweise 40–70°C. Anschließend wird ein geeignetes Oxidationsmittel zugegeben und bei konstanter Temperatur 2 bis 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden gerührt. Als Oxidationsmittel kommt bevorzugt Vanadumpentoxid im Gemisch mit H₂O₂, besonders bevorzugt H₂O₂-Harnstoffkomplex in Kombination mit Vanadumpentoxid zur Anwendung. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte kann je nach Kristallisationsneigung durch Kristalli-

sation oder Chromatographie erfolgen.

[0030] Alternativ dazu sind die Verbindungen der Formel 4, in denen R⁷ Halogen bedeutet, auch auf dem in Schema 2 dargestellten Wege zugänglich.

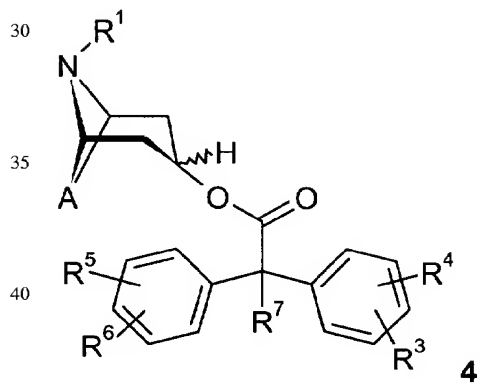


Schema 2

[0031] Hierzu werden die Benzilsäureester der Formel 5 unter Verwendung geeigneter Halogenierungsreagentien in die Verbindungen 4, in denen R⁷ Halogen bedeutet. Die Durchführung der nach Schema 2 durchzuführenden Halogenierungsreaktionen ist im Stand der Technik hinreichend bekannt.

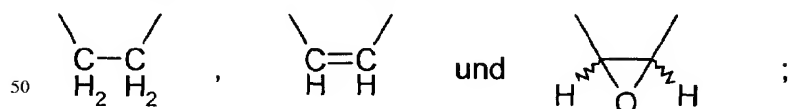
[0032] Die Benzilsäureester der Formel 5 sind nach aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zugänglich (WO 92/16528).

[0033] Wie in Schema 1 ersichtlich, kommt den Zwischenprodukten der allgemeinen Formel 4 eine zentrale Bedeutung zu. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der Formel 4



worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



R¹ C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

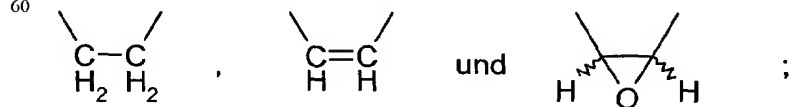
R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy-Halogen, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃,

-C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen bedeuten.

[0034] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

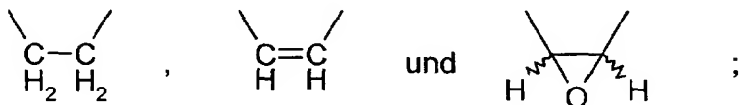


R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF₃ oder NO₂;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -O-CH₂-F, -O-CH₂-CH₂-F, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, CF₃, -CH₂-OMe, -CH₂-CH₂-OMe, -CH₂-OEt, -CH₂-CH₂-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF₃, -O-COCF₃, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten.

[0035] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



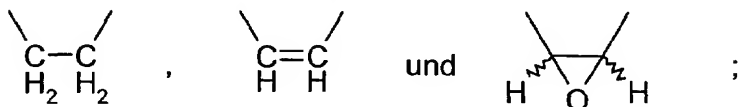
R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF₃, oder Fluor bedeuten.

[0036] Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



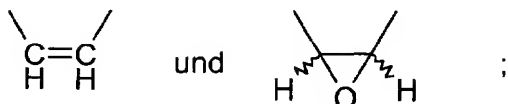
R¹ gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy oder Fluor;

R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten.

[0037] Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



R¹ gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

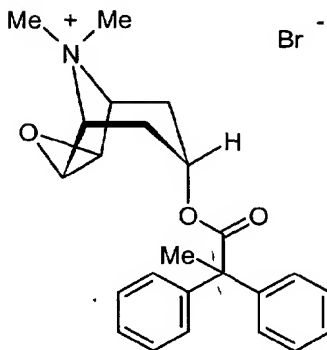
R⁷ Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Fluor, besonders bevorzugt Methyl, bedeuten.

[0038] Wie in den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können auch in den Intermediaten der Formel 4 die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶, sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur "-C-OH"-Gruppe angeordnet sein. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, sind R³ und R⁵ bevorzugt in para-Position und R⁴ und R⁶ bevorzugt in ortho- oder meta-Position, besonders bevorzugt in meta-Position verknüpft. Sofern einer der Reste R³ und R⁴ und einer der Reste R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, ist der jeweils andere Rest bevorzugt in meta- oder para-Position, besonders bevorzugt in para-Position verknüpft. Sofern keiner der Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeutet, sind erfindungsgemäß die Intermediate der allgemeinen Formel 4 besonders bevorzugt, in denen die Reste R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die selbe Bedeutung aufweisen.

[0039] Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbst auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 1

2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid



DE 100 50 994 A 1

1.1.: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid 3a

[0040] Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid werden bei 20°C 52,08 g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zugetropft. Es wird 1 h bei 20°C und 0,5 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

1.2.: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester 4a

[0041] Der aus Stufe 1.1. erhaltene Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 40°C tropfenweise mit einer Lösung aus 51,45 g (0,33 mol) Scopin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Die entstandene Suspension wird 24 h bei 40°C gerührt, anschließend der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zunächst mit Wasser, dann wässriger Salzsäure sauer extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft und aus dem Rückstand das Hydrochlorid gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.

Ausbeute: 20,85 g (= 47% d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,24 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75 : 15 : 10);

Smp.: 203–204°C.

1.3.: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid

[0042] 11,98 g (0,033 mol) 4a, 210 ml Acetonitril, 70 ml Dichlormethan und 20,16 g (0,1 mol) 46,92%iges Brommethan in Acetonitril werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11,34 g (= 75% d. Th.); Smp.: 208–209°C.

C₂₄H₂₈NO₃xBr (458,4);

Elementaranalyse:

berechnet:

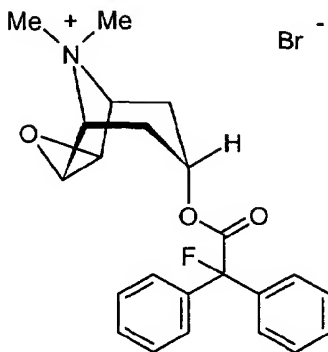
C (62,89); H (6,16); N (3,06);

gefunden:

C (62,85); H (6,12); N (3,07).

Beispiel 2

2-Fluor-2,2-diphenyllessigsäurescopinester-Methobromid



2.1.: Benzilsäurescopinester XY

[0043] Die Herstellung des Benzilsäurescopinesters ist im Stand der Technik bekannt. Sie wird in der WO 92/16528 beschrieben.

2.2.: 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester 4b

[0044] 2,66 g (0,02 mol) Dimethylaminoschwefeltrifluorid werden in 10 ml Dichlormethan auf 0°C gekühlt und eine Lösung aus 5,48 g (0,015 mol) Benzilsäurescopinester in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 30 min bei 0°C und 30 min bei 20°C nachgerührt. Unter Kühlung wird die Lösung mit Wasser versetzt, NaHCO₃ zugegeben (bis pH 7–8) und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Hydrochlorid gefällt und aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 6,90 g (= 85% d. Th.)

Smp.: 227–230°C.

2.3.: 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester-Methobromid

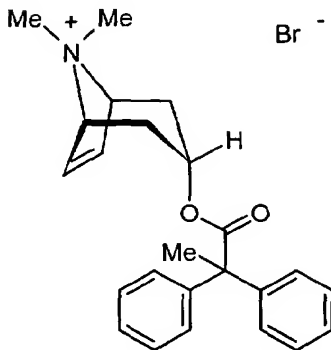
[0045] 2,88 g (0,0078 mol) der freien Base des Benzilsäurescopinesters werden analog zur Durchführung unter Stufe 1.3 umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Isopropanol. Ausbeute: 2,62 g (= 73% d. Th.); DC: Rf-Wert: 0,31 (Laufmittel analog Stufe 1.3); Smp.: 130–134°C.

5

Beispiel 3

2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid

10



15

20

25

3.1.: 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester 3c

[0046] In die Suspension von 50,8 g (0,225 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure und 200 ml Acetonitril werden bei 20°C 37,60 g (0,247 mol) DBU zugetropft. Zu der entstandenen Lösung werden 70,10 g (0,494 mol) Methyljodid innerhalb 30 min zugetropft. Anschließend wird über Nacht bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether/Wasser extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 48,29 g viskoser Rückstand 32 (= 89% d. Th.).

30

3.2.: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester 4c

35

[0047] 4,80 g (0,02 mol) 2,2-Diphenylpropionsäuremethylester 3c, 2,78 g (0,02 mol) Tropenol und 0,046 g Natrium werden als Schmelze bei 75 mbar 4 h auf kochendem Wasserbad unter gelegentlichem Schütteln erhitzt. Nach Abkühlung werden die Natriumreste mit Acetonitril aufgelöst, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird 4c als Hydrochlorid gefällt und dieses aus Aceton umkristallisiert.

40

Ausbeute: 5,13 g (= 67% d. Th.);

DC: Rf-Wert: 0,28 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75 : 15 : 10);

Smp.: 134–135°C.

3.3.: 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid

45

[0048] 2,20 g (0,006 mol) 4c werden analog zu Beispiel 1, Stufe 1.3 umgesetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen, getrocknet und anschließend aus Methanol/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,84 g (= 66% d. Th.);

DC: Rf-Wert 0,11 (Laufmittel analog Stufe 1.3); Smp.: 222–223°C.

50

C₂₄H₂₈NO₂xBr (442,4);

Elementaranalyse:

berechnet:

C (65,16); H (6,38); N (3,17);

gefunden:

C (65,45); H (6,29); N (3,16).

55

[0049] Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Anticholinergikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können. Dies sind beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können ferner zur Behandlung vagal bedingter Sinusbradykardien und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen zum Einsatz gelangen. Generell lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner zur Behandlung von Spasmen beispielsweise im Gastrointestinaltrakt mit therapeutischem Nutzen einsetzen. Sie können ferner bei der Behandlung von Spasmen in harnableitenden Wegen sowie beispielsweise bei Menstruationsbeschwerden zum Einsatz gelangen.

60

65

[0050] Von den vorstehend beispielhaft aufgeführten Indikationsgebieten, kommt der Therapie von Asthma und

COPD mittels der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 eine besondere Bedeutung zu.

[0051] Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Betamimetika, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

[0052] Als Beispiel für Betamimetika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können seien genannt Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Formoterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Procaterol, Ibusterol, Pirbuterol, Salmeterol, Tulobuterol, Reproterol, Salbutamol, Sulfonterol und Terbutalin.

[0053] Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt:

Dinatriumcromoglicat, Nedocromil, Epinastin.

[0054] Als Beispiel für PAF-Antagonisten, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt:

4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin,

6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

[0055] Als Beispiel für Steroide, die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Flunisolid, Dexamethason-21-isonicotinat, Seratrodaß, Mycophenolat mofetil, Pranlukast, Zileuton, Butixocort, Deflazacort, Budesonid, Fluticason, Promedrol, Mometason furoat, Tipredan, Beclomethason (bzw. das 17,21-Dipropionat), Beclomethason, Douglas, Icomethasonenbutat, Ciclomethason, Cloprednol, Fluocortinbutyl, Halometason, Deflazacort, Alclomethason, Ciclomethason, Alisactid, Prednicarbat, Hydrocortison-butytratpropionat, Tixocortol-pivalat, Alclomethason-dipropionat, Lotrison, Canesten-HC, Deprodon, Fluticason-propionat, Methylprednisolon-Aceponat, Halopredon-acetat, Mometason, Mometason-furoat, Hydrocortisonaceponat, Mometason, Ulobetasol-propionat, Aminoglutethimid, Triamcinolon, Hydrocortison, Meprednison, Fluorometholon, Dexamethason, Betamethason, Medryson, Fluclorolon acetonid, Fluocinolonacetonid, Paramethason-acetat, Deprodon Propionat, Aristocort-diacetat, Fluocinonid, Mazipredon, Difluprednat, Betamethason valerat, Dexamethasonisonicotinat, Beclomethason-Dipropionat, Fluocortoloncapronat, Formocortol, Triamcinolon-Hexacetonid, Cloprednol, Formebolon, Clobetason, Endrison, Flunisolid, Halcinonid, Fluaazacort, Clobetasol, Hydrocortison-17-Butyrat, Diflorason, Fluocortin, Amcinonid, Betamethason Dipropionat, Cortivazol, Betamethasonadamantoat, Fluodexan, Trilostan, Budesonid, Clobetason, Deme-tex, Trimacinolon Benetonid, 9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17.beta.-carboxylsäure-methylester-17-propionat.

[0056] Werden die Verbindungen der Formel 1 in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt, ist von den vorstehend genannten Verbindungsklassen die Kombination mit Steroiden oder Betamimetika besonders bevorzugt. Der Kombination mit Betamimetika, insbesondere mit langwirksamen Betamimetika kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Als besonders bevorzugt ist die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 mit Salmeterol oder Formoterol anzusehen, wobei die Kombination mit Formoterol höchst bevorzugt ist.

[0057] Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc.

[0058] Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist (insbesondere bei der Behandlung von Asthma oder COPD) die inhalative Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

[0059] Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titan-dioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

[0060] Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

[0061] Lösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

[0062] Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchezucker oder Sorbit, mischt und in Gelatine-kapseln einkapselt.

[0063] Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie

Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

[0064] Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z. B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z. B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z. B. Lignin, Sulfitaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt. 5

[0065] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD vorzugsweise inhalativ.

[0066] Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z. B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. 10

[0067] Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen. Insbesondere bei nicht inhalativer Applikation können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit höherer Dosierung appliziert werden (beispielsweise, aber nicht limitierend im Bereich von 1 bis 1000 mg). 15

[0068] Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken: 20

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A) Tabletten

	pro Tablette	
Wirkstoff	100 mg	
Milchzucker	140 mg	
Maisstärke	240 mg	30
Polyvinylpyrrolidon	15 mg	
Magnesiumstearat	5 mg	
	<u>500 mg</u>	35

[0069] Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt. 40

B) Tabletten

	pro Tablette	
Wirkstoff	80 mg	45
Milchzucker	55 mg	
Maisstärke	190 mg	
Mikrokristalline Cellulose	35 mg	
Polyvinylpyrrolidon	15 mg	
Natriumcarboxymethylstärke	23 mg	50
Magnesiumstearat	2 mg	
	<u>400 mg</u>	

[0070] Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe. 55

C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg	
Natriumchlorid	50 mg	
Aqua pro inj.	5 ml	65

[0071] Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen

in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

D) Dosieraerosol

Wirkstoff	0,005
Sorbitantriöleat	0,1
Monofluortrichlormethan und Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

[0072] Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z. B. 0.02 Gew.-%).

E) Lösungen (in mg/100 ml)

Wirkstoff	333.3 mg
Formoterolfumarat	333.3 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

[0073] Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

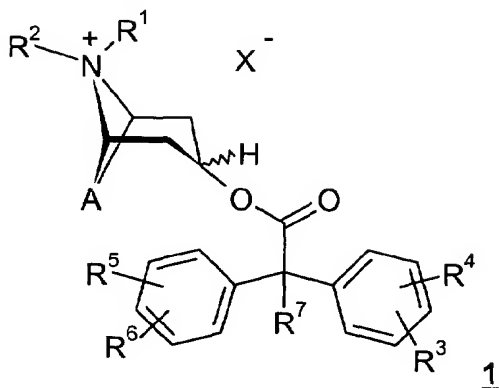
F) Inhalationspulver

Wirkstoff	6 µg
Formoterolfumarat	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

[0074] Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

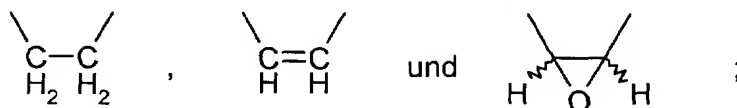
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion,

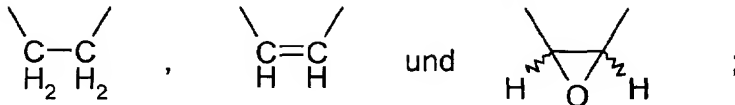
R¹ und R² C₁-C₄-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann;

R³, R⁴, R⁵ und R⁶, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Hydroxy, CF₃, CN, NO₂ oder Halogen;

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkylen-Halogen, C₁-C₄-Alkyloxy-Halogen, C₁-C₄-Alkylen-OH, CF₃, -C₁-C₄-Alkylen-C₁-C₄-alkyloxy, -O-COC₁-C₄-Alkyl, -O-COC₁-C₄-Alkyl-Halogen, -O-COCF₃ oder Halogen bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, worin A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat;

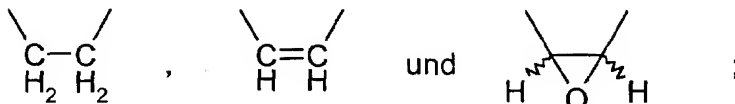
R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF_3 oder NO_2 ;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3 , $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-O-COMe$, $-O-COEt$, $-O-COCF_3$, $-O-COCF_3$, Fluor, Chlor oder Brom bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat;

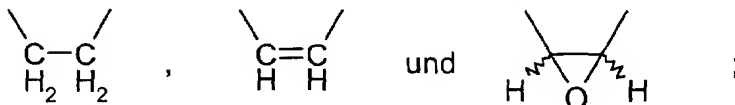
R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl, der gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom;

R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, CF_3 , oder Fluor bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- Bromid;

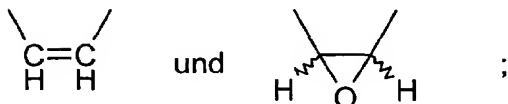
R^1 und R^2 gleich oder verschieden ein Rest ausgewählt aus Methyl und Ethyl;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methyloxy oder Fluor;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel 1, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin A ein zweibindiger Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



X^- Bromid;

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Methyl oder Ethyl;

R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor;

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten,

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate.

6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Arzneimittel.

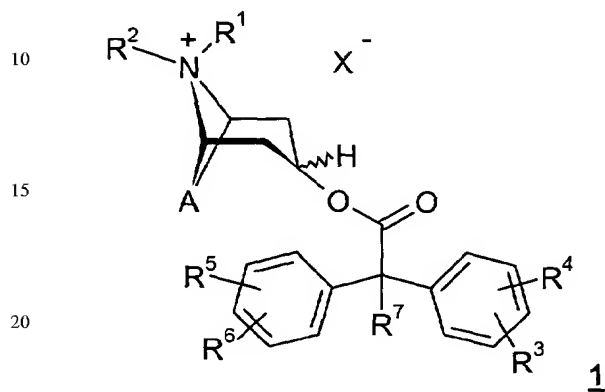
7. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma, COPD, vagal bedingter Sinusbradykardien, Herz-Rhythmus-Störungen, Spasmen in Gastrointestinaltrakt, Spasmen in harnableitenden Wegen und Menstruationsbeschwerden.

9. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder deren physiologisch verträgliche Salze gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

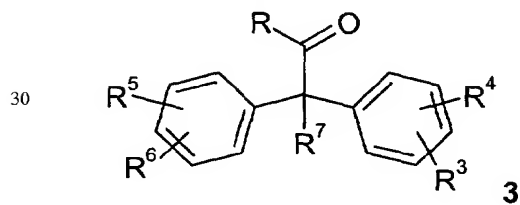
10. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehreren der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1



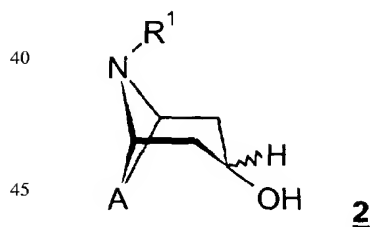
25

worin A, X⁻ und die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem ersten Schritt eine Verbindung der allgemeinen Formel 3



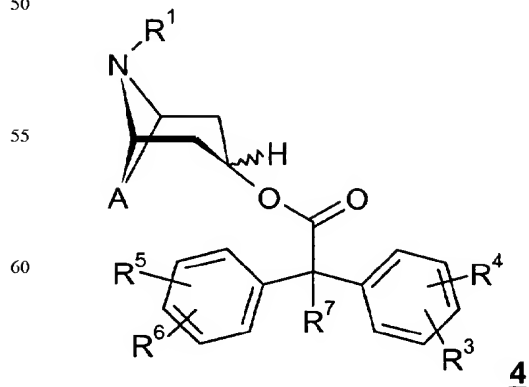
35

worin die Reste R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können und R für Chlor oder einen C₁-C₄-Alkyloxy steht, mit einer Verbindung der Formel 2



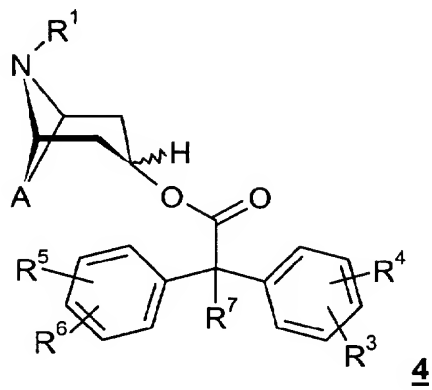
50

worin A und R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, zu einer Verbindung der Formel 4



65

worin A und die Reste R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt und diese anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung R²-X, worin R² und X die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können, zu einer Verbindung der Formel 1 quarternisiert.

12. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel 4

worin A und die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben können.

- Leerseite -